

Universidade de Lisboa
Faculdade de Medicina Dentária



Perfis do microbioma oral na cárie e doença periodontal
Revisão Sistemática de Literatura
Jade Moreira Patrão

Orientador(es):

Professor Doutor João Miguel Lourenço Silveira

Professora Doutora Joana Rita Oliveira Faria Marques

Dissertação
Mestrado Integrado em Medicina Dentária
2020

Universidade de Lisboa
Faculdade de Medicina Dentária



Perfis do microbioma oral na cárie e doença periodontal
Revisão Sistemática de Literatura
Jade Moreira Patrão

Orientador(es):

Professor Doutor João Miguel Lourenço Silveira

Professora Doutora Joana Rita Oliveira Faria Marques

Dissertação
Mestrado Integrado em Medicina Dentária
2020

AGRADECIMENTOS

Uma tese de Mestrado conta com o incentivo de muitas pessoas e sem as mesmas, não seria possível a realização deste trabalho.

Sendo assim, agradeço ao meu orientador Professor Doutor João Miguel Lourenço Silveira e co-orientadora Professora Doutora Joana Rita Oliveira Faria Marques que me acompanharam e auxiliaram no desenvolvimento desta tese.

A todos que me ajudaram direta e indiretamente a concluir o mesmo, em especial aos meu pais Hugo e Vivian; e irmão Caio, que me deram e continuam dando, amor, apoio e suporte mesmo de longe nessa jornada.

Aos meus avós paternos Maria e António por toda a paciência que tiveram durante essa fase, mesmo sem entenderem muitas coisas, sempre me apoiaram.

Aos meus avós maternos Regina e Hernani, que junto de Deus, acredito estarem muito orgulhosos.

A minha amiga Amanda Zavattaro pela sua amizade incrível, por sempre me incentivar à correr atrás dos meus objetivos, apoiar e ajudar. Obrigada por sempre estar ao meu lado.

A minha “pessoa favorita”, Guilherme Crozariol que a mais de 6 anos me apoia, eu não tenho nem palavras. Obrigada por me fortalecer em momentos de fraqueza, não me fazer desistir, pelo companheirismo, amor e carinho.

ÍNDICE

Conteúdo

1. Introdução.....	9
1.1. O microbioma oral e a doença.....	11
1.2. Dieta do hospedeiro e biofilmes na cárie dentária	11
1.3. Comunidades supragengivais e a cárie dentária.....	12
1.4. Comunidades subgengivais e doença periodontal.....	13
2. Objetivo	14
3. Materiais e Métodos	15
3.1. Tipos de estudos	15
3.2. Tipos de participantes.....	15
3.3. Estratégia de pesquisa	15
4. Resultados	17
4. Discussão.....	24
5. Conclusão	27
Bibliografia.....	28

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 - Diagrama dos resultados da pesquisa eletrónica por base de dados	17
Figura 2 - Diagrama PRISMA	18

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela I - Critérios de inclusão e exclusão adotados na revisão sistemática	15
Tabela II - Artugos excluídos após leitura integral e respetiva justificação para exclusão	19
Tabela III - Resultados dos artigos incluídos na pesquisa.....	20
Tabela IV - Microrganismos encontrados em níveis e / ou proporção e / ou abundância e / ou prevalência estatisticamente significativamente mais elevados na periodontite e cárie do que na saúde oral.	21

Resumo

Introdução: Diversos microrganismos habitam a cavidade oral e, em muitos casos, são exclusivos deste nicho, pois desenvolveram uma especificidade requintada para colonização oral.

Objectivo: Realizar uma revisão da literatura científica com o intuito de avaliar os perfis do microbioma oral na cárie dentária e na doença periodontal.

Metodologia: Pesquisa bibliográfica recorrendo às bases de dados primárias Medline (via PubMed), SciELO e Lilacs, sendo seleccionados artigos publicados entre 2000 e 2020, nas línguas inglesa, portuguesa e espanhola. Foram utilizadas as seguintes palavras-chave: “Oral Microbiome”, “Dental caries”, “Periodontal pathogens”, “Biofilm” e “Microbiology”. Os estudos incluídos foram revisões sistemáticas, meta-análises, estudos clínicos controlados e de cohort, todos em humanos, sem restrições em relação à idade, etnia ou género.

Resultados: Nesta revisão, foram identificados 253 artigos, nas diferentes bases de dados. A leitura do título e resumo dos artigos permitiu a seleção de 13 publicações com potencial interesse, sendo analisados integralmente. Após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram excluídos 8 artigos. A amostra final do estudo foi constituída por 5 publicações.

Conclusão: A cárie dentária é uma das doenças crónicas mais comuns mundialmente. A sua patogenicidade está intimamente relacionada ao metabolismo microbioano altamente fermentativo, destacando os streptococcus, particularmente o *S. mutans*. Já as doenças periodontais possuem bactérias específicas que estão associadas à diferentes formas da doença e severidade da mesma. Os perfis podem ser usados para estabelecer o risco da doença. Porém, mesmo com os avanços tecnológicos, ainda é necessário um maior refinamento dos mesmos.

Palavras-chave: microbioma oral; cárie dentária; patógenos periodontais; biofilme; microbiologia.

Abstract

Introduction: Several microorganisms inhabit the oral cavity and, in many cases, are exclusive to this niche as they have developed an exquisite specificity for oral colonization.

Objective: To carry out a review of the scientific literature in order to evaluate the profiles of oral microbiomes in dental caries and periodontal disease.

Methodology: Bibliographic search using PubMed, SciELO and Lilacs primary databases, with articles published between 2000 and 2020, in English, Portuguese and Spanish. The following keywords were used: “Oral Microbiome”, “Dental caries”, “Periodontal pathogens”, “Biofilm” and “Microbiology”. The included studies were systematic reviews, meta-analysis, controlled clinical trial and cohort, all in humans, without any restrictions regarding age, sex or ethnicity

Conclusions: Dental caries is one of the most common chronic disease worldwide. Its pathogenicity is closely related to highly fermentative microbial metabolism, highlighting streptococcus, particularly *S. mutans*. Periodontal diseases, on the other hand, have a specific bacteria that are associated with the different types of the disease and their severity. Profiles can be used to establish the risk of the disease. However, even with technological advances, further refinement is still necessary.

Results: In this review, 253 articles were identified in different databases. Reading the title and summary of the articles allowed the selection of 13 publications with potential interest, being analyzed in full. After applying the inclusion and exclusion criteria, 8 articles were excluded. The final sample of the study consisted of 5 publications.

Key-words: oral microbiome; dental caries; periodontal pathogens; biofilm; microbiology.

1. Introdução

Diversos microrganismos habitam a cavidade oral e, em muitos casos, são exclusivos deste nicho, pois desenvolveram uma especificidade para colonização oral. Dentro da cavidade oral, existem microambientes distintos, tais como as superfícies duras que não se desprendem dos dentes e as superfícies epiteliais das membranas mucosas que são permanentemente removidas ^{1 2}. Essas superfícies são expostas à uma fase fluída da saliva ou subgingival, ao fluido gengival crevicular. As comunidades microbianas que crescem nessas superfícies também são distintas, e qualquer local contém aproximadamente 50 espécies - um subconjunto de aproximadamente 1000 espécies que são capazes de colonização oral ³.

Os tropismos específicos do tecido são frequentemente definidos pela especificidade e avides de aderência, que são características de muitos colonizadores orais bem-sucedidos, fornecendo resistência às forças mecânicas de cisalhamento, do fluxo de fluido salivar e da mastigação.

Os colonizadores primários de superfícies orais são predominantemente anaeróbios facultativos, como estreptococos e espécies de *Actinomyces*. Dentro dos limites da área subgingival, as tensões de oxigênio reduzidas favorecem mudanças populacionais com o aumento da abundância de anaeróbios estritos, como *Bacteroidaceae spp.* e espiroquetas⁴.

Além da composição microbiana, a organização espacial e estrutural (biogeografia) das comunidades microbianas naturais está a ser cada vez mais reconhecida como essencial para as interações físicas e metabólicas interespecies que podem ser antagônicas ou cooperativas ⁵.

Os microrganismos nas superfícies dos dentes tendem a formar comunidades de biofilme multiespecies que costumam estar inseridas numa matriz de substâncias poliméricas extracelulares (EPS). Por outro lado, superfícies epiteliais mais transitórias requerem uma estratégia de colonização especializada e, embora os organismos formem biofilmes nessas superfícies, há menos tempo para a maturação do biofilme do que em superfícies abióticas ou dentárias.

Na maioria das vezes, existe um equilíbrio homeostático entre o hospedeiro e as comunidades microbianas, e acredita-se que a microbiota residente compete com e exclui patógenos exógenos como um componente da estabilidade do ecossistema, além de contribuir para o desenvolvimento normal do tecido e do sistema imunológico ⁶.

Embora a gengivite seja uma consequência quase inevitável do acúmulo prolongado de biofilmes (também conhecido como placa bacteriana) nas superfícies dos dentes, é um estado

imunoinflamatório controlado que não compromete permanentemente a integridade dos tecidos periodontais. A saliva do hospedeiro também contribui para a estabilidade do ecossistema, protegendo o ambiente oral, fornecendo nutrientes à comunidade e libertando fatores antimicrobianos que são antagônicos às espécies exógenas.

No entanto, em condições particulares, a interação hospedeiro-comunidade torna-se disbiótica e doenças específicas envolvendo os dentes ou gengivas podem ocorrer⁷. A acessibilidade dos ecossistemas bucais facilitou a caracterização de comunidades microbianas que estão associadas à saúde ou doença.

1.1. O microbioma oral e a doença

Vários processos estão na base da transição de uma comunidade microbiana para um estado de disbiose. Alterações na competência imunológica do hospedeiro ou na dieta alimentar podem afetar a composição da comunidade e o panorama meta-transcricional, com aumento na produção de fatores de virulência. À medida que uma comunidade se desenvolve, o metabolismo microbiano e os subprodutos da resposta imune do hospedeiro podem causar mudanças no ambiente local que facilitam o crescimento ou a super-representação de microrganismos associados à um estado disbiótico. A microbiota associada a um estado saudável é, portanto, considerada mais generalista, enquanto a microbiota associada à doença é influenciada por microrganismos "especializados" que possuem funções metabólicas e um elevado potencial de virulência que estão amplamente ausentes na saúde⁸.

Uma vez que uma comunidade tenha feito a transição para um estado disbiótico, a estabilidade estrutural de componentes funcionalmente especializados permitirá que a condição persista por um longo período, e doenças orais, como periodontite e cárie dentária, são frequentemente crônicas e de progressão lenta (embora o início agudo de ambas as doenças possam ser desencadeadas em condições específicas de comprometimento do hospedeiro)⁸.

1.2. Dieta do hospedeiro e biofilmes na cárie dentária

A cárie dentária é uma doença polimicrobiana do biofilme impulsionada por interações dieta-microbiota que causam a destruição do tecido dentário mineralizado⁶. Os microrganismos orais são necessários para a formação da cárie dentária, mas não são suficientes, pois a formação de biofilmes patogênicos depende do consumo frequente de açúcares da dieta pelo hospedeiro. Outros fatores hospedeiros e comportamentais (por exemplo higiene oral precária, fluxo e composição salivar, defeitos do esmalte) e exposição inadequada ao flúor também contribuem para o desenvolvimento de cárie¹³.

Os colonizadores primários, associados à saúde bucal, como os *Streptococcus mitis*, têm vantagens ecológicas substanciais sobre os organismos cariogênicos quando a dieta do hospedeiro não é rica em açúcares dietéticos. Esses organismos podem se ligar mais avidamente aos dentes revestidos com película salivar, mostrar um crescimento mais rápido e antagonizar patógenos por meio de vários mecanismos, incluindo a produção de álcali, bacteriocinas e peróxido de hidrogênio, ajudando a manter a estabilidade e a homeostase microbiana¹⁴.

No entanto, quando as perturbações ecológicas ultrapassam os limites, a competição entre espécies é alterada, desencadeando processos patogênicos. Especificamente, o equilíbrio

entre comensais e patógenos pode ser interrompido pela superexposição à carboidratos fermentáveis. A sacarose é particularmente cariogénica, pois as hexoses componentes (glicose e frutose) são usadas para sintetizar EPS (glucanos e frutanos) e são fermentadas de forma eficiente para produzir ácidos orgânicos (como ácido láctico), que influenciam muito a estrutura e composição dos biofilmes dentais⁴. O EPS fornece locais de ligação para adesão à superfície do dente e co-adesão entre as células bacterianas, e as comunidades microbianas tornam-se incorporadas em uma matriz polimérica que fornece coesão, proteção e estabilidade.

Tal organização estrutural, juntamente com a acidificação ambiental, promove mudanças microbianas em direção a organismos acidogénicos e acidúricos e novas interações entre espécies. No entanto, os organismos dentro dos biofilmes dentais devem gerenciar uma ampla gama de tensões e grandes flutuações de nutrientes para persistir e contribuir para o aparecimento de cárie.

Assim, a dieta pode modular tanto a ecologia da microbiota oral quanto as sinergias polimicrobianas ao fornecer um microambiente ácido altamente estruturado e localizado. Por sua vez, esse microambiente ácido molda a composição e a atividade metabólica da comunidade de uma maneira que promove o desenvolvimento de cáries.

1.3. Comunidades supragengivais e a cárie dentária

Em relação à cárie dentária, a superexposição à hidratos de carbono da dieta alimentar e fatores do hospedeiro promovem a produção de EPS e metabolitos ácidos, além de causar a acumulação de microrganismos acidogénicos e acidúricos. O excesso de carboidratos fermentáveis, conduz a uma transição do microbioma local para uma comunidade de biofilme patogénica⁴. Se o consumo de açúcar for baixo e pouco frequente, as comunidades microbianas nos dentes permanecem estáveis e, apesar de serem capazes de produzir ácidos que desmineralizam o esmalte, a queda ocasional do pH pode ser prontamente neutralizada pela saliva, que restaura e mantém a mineralização do esmalte⁹.

No entanto, com a exposição frequente à hidratos de carbono fermentáveis, os microrganismos ficam embutidos em uma matriz de biofilme rica em EPS, enquanto constantemente produzem ácidos que são fisicamente protegidos do rápido tamponamento pela saliva. Regiões localizadas de baixo pH dentro de biofilmes formados nas superfícies dentárias continuam a selecionar microrganismos acidúricos⁹. Se o biofilme não for removido e o consumo frequente de açúcar continuar, ocorre um estado prolongado e repetido de acidificação (que pode ser exacerbado por disfunção na secreção ou composição salivar), interrompendo o

equilíbrio mineral homeostático para a desmineralização do esmalte. Estreptococos (especialmente *Streptococcus mutans*) e lactobacilos há muito são reconhecidos como patógenos associados à cárie. No entanto, análises moleculares mais recentes revelaram a existência de uma comunidade patogénica que inclui bactérias não estreptocócicas como por exemplo *Bifidobacterium spp.*, *Scardovia spp.* e *Actinomyces spp.* e fungos como *Candida albicans*¹⁰.

A composição microbiana pode variar dependendo dos diferentes locais da superfície do dente. Esses microrganismos interagem entre si em uma sinergia polimicrobiana dinâmica e combinada para formar um biofilme cariogénico, dentro do qual a comunidade muda conforme a cárie progride desde o início precoce (desmineralização inicial) para lesões mais profundas⁴.

1.4. Comunidades subgengivais e doença periodontal

Em doenças periodontais, as comunidades polimicrobianas induzem uma resposta desregulada e destrutiva do hospedeiro por meio de um mecanismo geral conhecido como sinergia polimicrobiana e disbiose¹¹.

Abordagens convencionais baseadas em cultura identificaram uma tríade patogénica de *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* e *Treponema denticola* (o complexo vermelho), e estudos moleculares independentes de cultura ampliaram a lista de patógenos candidatos para incluir as bactérias Gram-positivas *Filifactor alocis* e *Peptoanaerobacter stomatis* e membros Gram-negativos do filo *Firmicutes* (*Dialister spp.*, *Megasphaera spp.* e *Selenomonas spp.*), espécies nos géneros *Prevotella*, *Desulfobulbus*, *Synergistes* e muitos outros^{1 2}.

De facto, ao contrário da situação no trato gastrointestinal, as doenças periodontais estão associadas à aumentos na diversidade do microbioma, que se acredita ser a consequência de nutrientes adicionais derivados de danos ao tecido do hospedeiro e do aumento do espaço físico conforme a fenda gengival se aprofunda. No entanto, é importante notar que estudos in vivo mostram variação substancial nos microbiomas entre indivíduos com periodontite e até mesmo entre locais no mesmo indivíduo¹². Embora os estudos humanos não forneçam insights sobre os mecanismos da doença, a integração dos dados metagenómicos e metatranscriptómicos indica que, em vez de haver uma coorte patogénica discreta de organismos, um conjunto particular de funções génicas é necessário para induzir a disbiose.

2. Objetivo

Realizar uma revisão da literatura científica com o intuito de avaliar os perfis de microbioma oral na cárie dentária e na doença periodontal. A pesquisa bibliográfica foi orientada de forma a responder à seguinte questão avançada, elaborada segundo o modelo PICO (população alvo – P; tipo de intervenção – I; intervenção comparativa – C; desfecho(outcome) – O):

População: Adultos e crianças.

Intervenção: Saúde.

Comparação: Doença.

Outcome: Perfil microbiano.

“Qual o perfil do microbioma oral na cárie dentária e doença periodontal?”

3. Materiais e Métodos

3.1. Tipos de estudos

Para a realização desta revisão sistemática foram analisados estudos de revisão sistemática, meta-análise, ensaios clínicos controlados aleatorizados (RCT) e estudos de cohort publicados em revistas científicas, com a finalidade de avaliar a existência ou não de diferentes perfis de microbioma oral associados à carie e à doença periodontal.

3.2. Tipos de participantes

Os participantes dos estudos selecionados foram indivíduos de todas as idades, gêneros e etnias.

3.3. Estratégia de pesquisa

Realizou-se uma pesquisa bibliográfica recorrendo às bases de dados primárias Medline (PubMed) (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/about/>), SciELO (<https://scielo.org/>) e Lilacs (<https://lilacs.bvsalud.org/en/>), sendo selecionados artigos publicados entre 2000 e 2020, na língua inglesa, portuguesa e espanhola.

Foram utilizadas as seguintes palavras-chave: “Oral Microbiome”, “Dental caries”, “Periodontal pathogens”, “Biofilm” e “Microbiology”.

Nas três bases de dados, foi utilizada a seguinte equação de pesquisa: Periodontal Pathogens AND microbiology AND free full text AND clinical trial OR meta analysis OR systematic review AND 2000-2020.

Os critérios de inclusão e exclusão utilizados nesta revisão sistemática são apresentados na Tabela I.

Tabela I - Critérios de inclusão e exclusão adotados na revisão sistemática

Critérios de Inclusão	Critérios de Exclusão
<ul style="list-style-type: none">Revisões sistemáticas e meta-análises, estudos clínicos	<ul style="list-style-type: none">Estudos in vitro

controlados aleatorizados e estudos
de cohort

- Free full text
- Estudos que é necessário pagar
- Todas as idades, etnias e géneros
- Estudos em animais
- População com doenças prévias
- Utilização de métodos de PCR, HOMINGS e pirosequenciação
- Estudos focados somente em vírus;

A avaliação qualitativa dos estudos selecionados foi efetuada recorrendo ao preenchimento dos questionários Critical Appraisal Skills Programme (CASP). A aplicação destas fichas foi efetuada respeitando a tipologia de cada estudo (RCT, revisão sistemática ou meta-análise, cohort).

A ficha CASP, estruturalmente, é constituída por várias questões, dependendo do tipo de estudo ao qual se destina. Para estudos de cohort, esta é composta por doze perguntas, para RCT's são onze perguntas e para revisão sistemática/meta-análise esta é composta por dez perguntas.

As questões encontram-se divididas por três secções:

Secção A: “Será que os estudos são válidos?” – Isto corresponde à validade interna do artigo.

Secção B: “Quais são os resultados?”

Secção C: “Será que o resultado poderá ser extrapolado?” – Esta pergunta corresponde à validade externa do artigo.

A existência de uma resposta negativa nas questões da secção A elimina automaticamente o estudo.

A maioria das perguntas apresenta três opções de resposta, sendo que poderá haver algum grau de sobreposição das questões. As opções são as seguintes:

- Sim (S);
- Não (N);
- Incompleto/Omisso (X).

4. Resultados

Na pesquisa eletrônica inicial foram identificados 253 artigos, nas diferentes bases de dados (Figura 1). A leitura do título e resumo dos artigos permitiu a seleção de 13 publicações com potencial interesse, sendo analisados integralmente. Após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram excluídos 8 artigos. A amostra final do estudo foi constituída por 5 publicações (Figura 2). As principais razões de exclusão destes artigos estão referenciadas na tabela II. A ausência da correlação entre o microbioma oral, cárie e doença periodontal foi o fator de exclusão mais frequente.

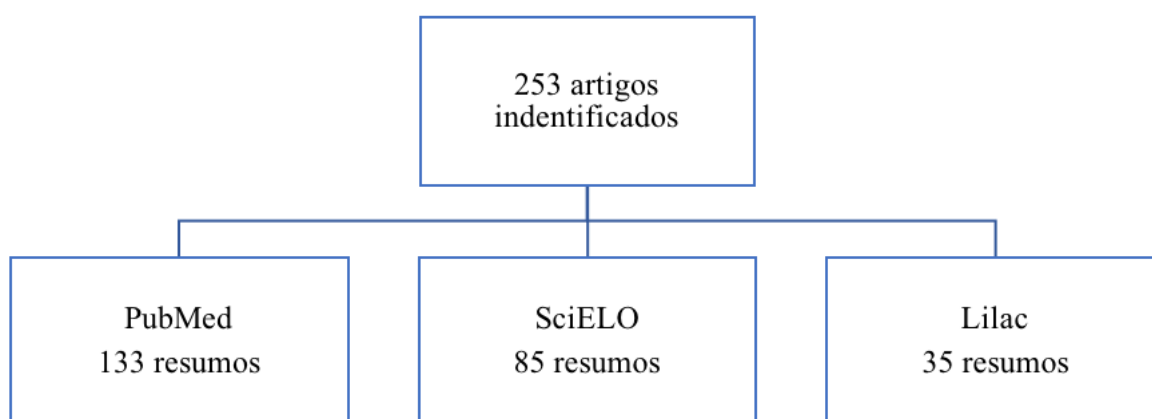


Figura 1 - Diagrama dos resultados da pesquisa eletrônica por base de dados

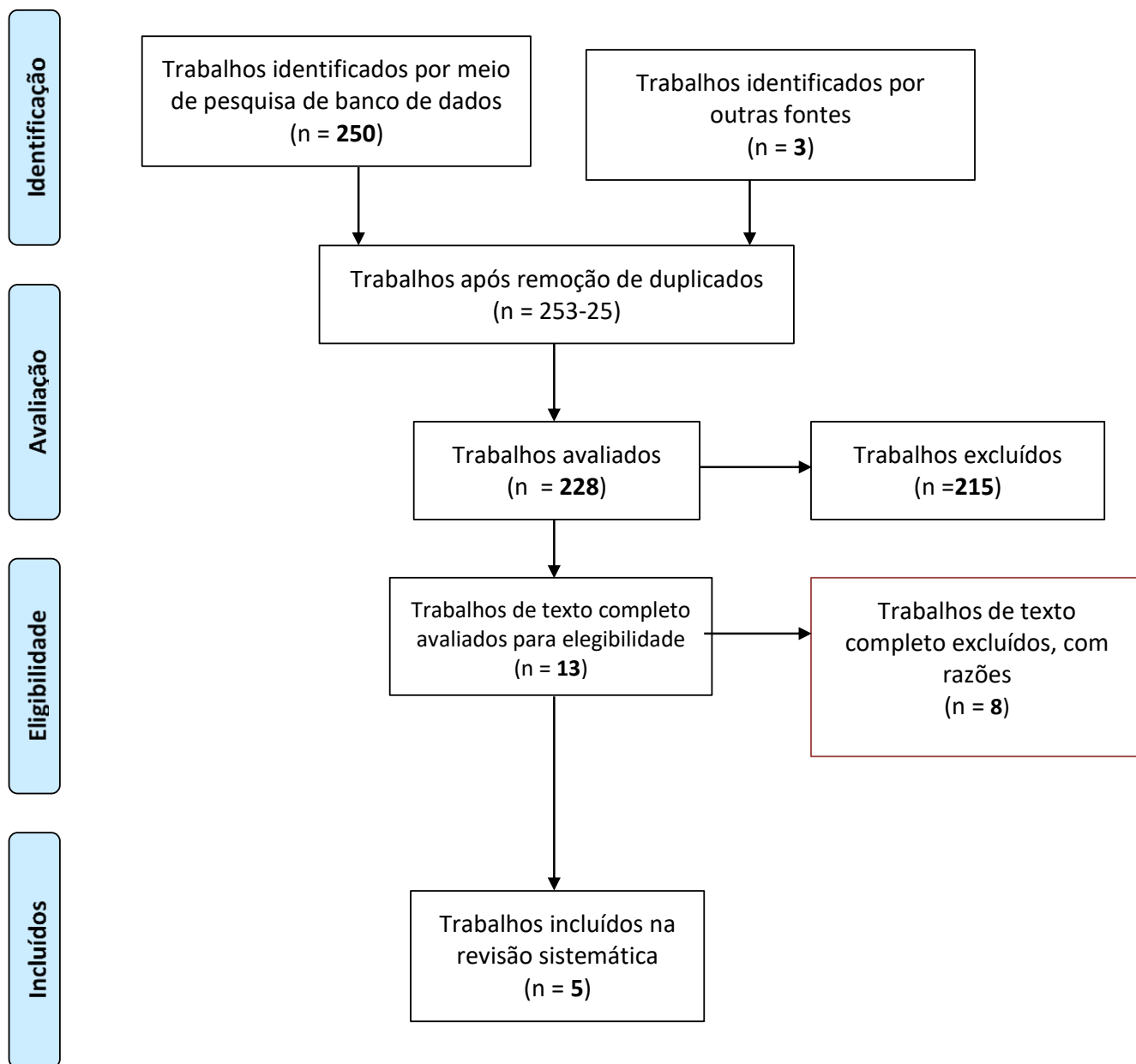


Figura 2 - Diagrama PRISMA

Tabela II - Artigos excluídos após leitura integral e respetiva justificação para exclusão

Artigos	Justificação para a exclusão
Baek et al ¹⁵	O design do artigo não se enquadrava nos critérios de inclusão
Camelo-Castillo et al ¹⁶	Falta de comparação direta
Kazi et al ¹⁷	Estudo que avalia apenas vírus
Khorsopanha et al ¹⁸	Estudo que avalia apenas vírus
Loozen et al ¹⁹	Falta de comparação direta
Ly et al ²⁰	Estudo que avalia apenas vírus
Moon et al ²¹	O design do artigo não se enquadrava nos critérios de inclusão
Herrero et al ²²	Estudo in vitro

Os 5 estudos selecionados foram sujeitos a uma avaliação qualitativa pelas fichas CASP, consoante o tipo de estudo.

O estudo de Baker et al (2019), Lourenço et al (2014), Coretti et al (2017), Oliveira et al (2016) e Colombo et al (2014) foram considerados válidos e por isso incluídos nesta revisão.

Os resultados detalhados das publicações incluídas nesta revisão, encontram-se descritos na tabela III e IV.

Tabela III - Resultados dos artigos incluídos na pesquisa

Autor	Número de pacientes	Percentagem Masculino/Feminino (%)	Percentage m de Fumadores (%)	Amostra	Intervenção
Baker et al ²³	23 Casos 24 Controlo	ND	0	Saliva	Sequenciação metagenómica
Lourenço et al ²⁴	70 casos 27 Controlo	25.5/74.5 (44.6 ± 11.4) 44.1/55.9 (33.1 ± 3.9) 36.4/63.6 (32.8 ± 15.3) 22.2/77.8 (24.2 ± 6.9)	27.5 2.9 18.2 11.1	Placa subgengival	Sequenciamento de 16S rRNA
Coretti et al ²⁵	12 casos 8 controlos	25/75 38/62	50 0	Tecido subgengival	Sequenciamento de 16S rRNA
Oliveira et al ²⁶	60 casos 30 controlo	43/57 (42.0 ± 5.7) 47/53 (26.3 ± 3.5) 40/60 (33.5 ± 11.0)	ND ND ND	Placa subgengival	Sequenciamento de 16S rRNA
Colombo et al ²⁷	189 casos 81 Controlos	40/60 (35.6 ± 13.6) 41/59 (44.9 ± 11.4) 39/61 (33.0 ± 4.1) 28/72 (25.8 ± 8.6)	27 38 25 7	Placa subgengival	DNA-DNA checkboard

Tabela IV - Microrganismos encontrados em níveis e / ou proporção e / ou abundância e / ou prevalência estatisticamente significativamente mais elevados na periodontite e cárie do que na saúde oral.

Microrganismo	Resultados encontrados de acordo com a unidade de medição do estudo (%)	Estudos que encontraram estatisticamente níveis significativamente mais altos e/ou prevalência e/ou proporção e/ou abundância de microrganismos que causam cárie e doença periodontal do que na saúde oral									
<i>Actinobaculum sp.</i>	Não constam percentagens, apenas que há um aumento quando doença.	Lourenço et al ²⁴									
<i>Alloprevotella tannarae</i>	Não constam percentagens, apenas que há um aumento quando doença.	Lourenço et al ²⁴ Baker et al ²³									
<i>Bacteroidales sp.</i> (família não identificada)	<table> <tr> <td>H</td> <td>AP</td> <td>CP</td> </tr> <tr> <td>0.2 ± 4.0</td> <td>2.0±4.1</td> <td>3.1 ±2.2</td> </tr> <tr> <td>±17%</td> <td>±82%</td> <td>±82%</td> </tr> </table>	H	AP	CP	0.2 ± 4.0	2.0±4.1	3.1 ±2.2	±17%	±82%	±82%	Oliveira et al ²⁶ Lourenço et al ²⁴
H	AP	CP									
0.2 ± 4.0	2.0±4.1	3.1 ±2.2									
±17%	±82%	±82%									
<i>Candida albicans</i>	<table> <tr> <td>H</td> <td>AP</td> <td>CP</td> </tr> <tr> <td>±32%</td> <td>± 39%</td> <td>± 61%</td> </tr> </table>	H	AP	CP	±32%	± 39%	± 61%	Colombo et al ²⁷			
H	AP	CP									
±32%	± 39%	± 61%									
<i>Catonella morbi</i>	<table> <tr> <td>H</td> <td>P</td> </tr> <tr> <td>±42% %</td> <td>± 83%</td> </tr> </table>	H	P	±42% %	± 83%	Lourenço et al ²⁴					
H	P										
±42% %	± 83%										
<i>Clostridiales</i> (família não identificada)	<table> <tr> <td>H</td> <td>P</td> </tr> <tr> <td>±5%</td> <td>± 50%</td> </tr> </table>	H	P	±5%	± 50%	Lourenço et al ²⁴					
H	P										
±5%	± 50%										
<i>Desulfobulbus spp.</i>	<table> <tr> <td>H</td> <td>AP</td> <td>CP</td> </tr> <tr> <td>0.05±0.02</td> <td>1.49±0.64</td> <td>0.14±1.02</td> </tr> </table>	H	AP	CP	0.05±0.02	1.49±0.64	0.14±1.02	Coretti et al ²⁵			
H	AP	CP									
0.05±0.02	1.49±0.64	0.14±1.02									

	±5%	±50%	±50%	Lourenço et al ²⁴
<i>Dialister spp.</i> <i>Dialister invisus</i>	H ±5%	P ± 50%		Lourenço et al ²⁴
<i>Enterobacteria</i> (género desconhecido)	H ±37%	AP ± 47%	CP ± 50%	Colombo et al ²⁷
<i>Filifactor alocis</i>	PH 0.2 ± 4.0 0%	AP 2.0 ± 4.1 ±53%	CP 3.1 ± 2.2 ±53%	Oliveira et al ²⁶ Lourenço et al ²⁴
<i>Hafnia alvei</i>	H ±17%	AP ± 17%	CP ± 25%	Colombo et al ²⁷
<i>U. Mogibacteriaceae</i> (género desconhecido)	% in H 0.68±0.29	% in PCS 1.83±0.30	%in PCnoS 0.79±1.05	Coretti et al ²⁵
<i>Neisseria spp.</i>	H ±43%	AP ± 44%	CP ± 62%	Colombo et al ²⁷
<i>Olsenella uli</i>	H ±53%	AP ± 29%	CP ± 57%	Colombo et al ²⁷
<i>Peptostreptococcus stomatis</i> <i>Peptostreptococcus spp</i> <i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	H 2.1 ± 1.5	AP 1.6 ± 1.1	CP 2.3 ± 1.7	Oliveira et al ²⁶ , Lourenço et al ²⁴
	Peptostreptococcaceae sp. (OR 35.9 [2.7–483.9])			
<i>Pseudoramibacter spp.</i>	% in H 0.01±0.01	% in PCS 0.02±0.01	%in PCnoS 0.24±0.02	Coretti et al ²⁵
<i>Selenomonas spp.</i> <i>Selenomonas sputigena</i>	H 1.1 ± 0.8 ±17%	AP 3.2 ± 1.9 ±61%	CP 2.1 ± 1.1 ±61%	Oliveira et al ²⁶ , Lourenço et al ²⁴
<i>Serratia marcescens</i>	H ±23%	AP ± 18%	CP ± 43%	Colombo et al ²⁷

<i>Prevotella salivae</i> <i>Veillonella atypica</i>	Não constam percentagens, apenas que há um aumento quando doença.		Baker et al ²³				
<i>Parvimonas micra</i>	<table><tr><td>H</td><td>P</td></tr><tr><td>±7%</td><td>± 90%</td></tr></table>	H	P	±7%	± 90%		Lourenço et al ²⁴
H	P						
±7%	± 90%						
<i>Prevotella histicola</i>	Não constam percentagens, apenas que há um aumento quando doença.		Baker et al ²³				

Legenda:

H - Health/saúde, **AP** - Periodontite Aguda, **AC** - Periodontite Crónica, **PSC** – Periodontite Crónica e fumador, **PCnoS** – Periodontite Crónica não fumador

5. Discussão

Dos estudos avaliados, apenas cinco artigos cumpriram com os critérios de inclusão e exclusão anteriormente estabelecidos.

Bowen et al⁴ conclui que as interações dieta-bactéria realizam um papel fundamental na determinação do destino da microbiota colonizadora. A principal função do *S. mutans* é a capacidade de alterar o ambiente físico-químico local utilizando açúcares da dieta para montar uma matriz polimérica insolúvel, a qual proporciona estabilidade mecânica e protege o meio ácido dentro do qual as bactérias com maior fator de virulência (anaeróbias facultativas) junto com a imunidade do hospedeiro, defeitos dentais, entre outros, influenciarão no desenvolvimento do biofilme patogénico. Porém, é necessária uma análise mais aprofundada sobre a interação estrutural e funcional entre os muitos componentes da matriz do biofilme, microbioma local e o hospedeiro.

Baker et al²³ conclui que, *Prevotella histicola*, *Prevotella salivae*, *Veillonella atypica* e *Alloprevotella tannarae* parecem estar associados à cárie dentária devido terem sido encontrados dez marcadores imunológicos salivares mais abundantes em crianças com cárie do que com boa saúde bucal e seu papel na patogénese deve ser mais inquirido, uma vez que *Prevotella spp.* (*P. histicola*, *P. pallens* e *P. salivae*) estava abundante em toda as amostras.

Bowen et al⁴ também conclui que abordagens com múltiplos alvos para combater o estabelecimento do biofilme cariogénico, interrompendo a matriz do biofilme e a acidificação, junto com a remoção mecânica, podem ajudar a restabelecer a microbiota saudável e, concomitantemente, aumentar a eficácia dos agentes remineralizantes para prevenir e tratar a cárie e a doença periodontal. Essas abordagens são essenciais, uma vez que as mudanças dietéticas necessárias para controlar a cárie envolvem modificações comportamentais das populações de risco que se mostraram difíceis de alcançar. Estratégias para controlar outras variáveis ambientais que conduzem e perpetuam a disbiose (por exemplo, inibição da inflamação na periodontite) ou para restaurar a função imunológica em indivíduos imunodeficientes devem interromper o desenvolvimento da doença e promover a homeostase da microbiota do hospedeiro.

Coretti et al²⁵ conclui que, embora o estudo relate uma descrição detalhada da microbiota subgengival associada à periodontite, estudos adicionais, envolvendo coortes maiores e considerando potenciais diferenças de género, aumentariam o conhecimento sobre o papel da disbiose subgengival e do tabagismo na doença periodontal. O estudo indicou que a periodontite crônica resulta em uma perturbação global das comunidades microbianas orais e

elucidou o papel das bactérias-chave (*Tannerella forsythia*, *Porphyromonas gingivalis* e *Treponema denticola*) na ecologia complexa da microbiota subgengival. Por fim, o mesmo estudo confirmou que o tabagismo agrava a sinergia polimicrobiana de bactérias patogénicas e a disbiose subgengival que caracterizam a doença periodontal crónica.

Oliveira et al²⁶ conclui que, *Bacteroidales* sp. não cultivado/não reconhecidos, *Desulfobulbus* sp., *Fretibacterium* sp. e os filótipos, além de *F. alocis*, *F. fastidiosum* e *S. sputigena*, parecem estar associados à periodontite, já que há um aumento significativo dessas bactérias em indivíduos tanto com periodontite crónica quanto com periodontite agressiva e mesmo no início da doença (sem características clínicas), o que indica que esses novos patógenos não são colonizadores tardios e sim provavelmente os principais iniciantes da mesma.

Lourenço et al²⁴ conclui que indivíduos com gengivite apresentam um perfil microbiano intermediário entre saúde e doença, que pouco se diferem. Diferenças significativas entre periodontite crónica e periodontite agressiva foram detetadas por quatro espécies: *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Aa), *Neisseria elongata*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Prevotella intermedia*, que apresentaram ser mais prevalentes na doença agressiva. Também foram incluídos possíveis novos patógenos como Aa, *Campylobacter* spp., *Eubacterium* spp., *Fusobacterium* spp., *Porphyromonas gingivalis*, *Parvimonas micra*, *Prevotella* spp., *Selenomonas* spp., *Tannerella forsythia*, *Tannerella pswellone* presentes em indivíduos com a doença. Foi notado também que em locais saudáveis em indivíduos sem doença abrigaram espécies como *Granulicatella* spp., *K. pneumoniae*, *N. polysacchara*, *Pseudomonas* spp., *Streptococcus australis* e *Streptococcus salivarius* / *Streptococcus vestibularis*, diferente dos locais saudáveis de pacientes com periodontite, onde haviam várias espécies patogénicas.

Colombo et al²⁷ encontrou espécies como *Neisseria* spp., *Peptostreptococcus anaerobius*, *Candida albicans*, enterobactérias, *Pseudomonas aeruginosa*, *Eubacterium saphenum*, *Clostridium difficile* e *Olsenella uli* em alta prevalência na microbiota subgengival, sendo as espécies relacionadas à inflamação periodontal e destruição tecidual as enterobactérias, *C. albicans*, *Neisseria* spp., *P. aeruginosa*, *O. uli*, *Hafnia alvei*, *Serratia marcescens* e *Filifactor alocis*. Sendo *P. aeruginosa* a mais detetada em indivíduos doentes, comparando com os periodontalmente saudáveis e *C. difficile*, *D. pneumosintes*, *E. saphenum*, enterobactérias, *E. faecalis*, *F. alocis*, *H. alvei*, *N. gonorrhoeae*, *Neisseria* spp., *P. aeruginosa*, *P. anaerobius*, *S. marcescens*, *H. aphrophilus* e *Serratia liquefaciens* foram as espécies mais prevalentes em locais com perda de inserção e profundidade de sondagem ≥ 4 mm.

A análise CASP possibilitou a avaliação qualitativa da validade dos resultados e relevância dos artigos, razão pela qual foi o método eleito para a análise dos artigos na realização da presente revisão.

Alguns fatores na metodologia desta revisão poderão ter contribuído para as limitações dos seus resultados, nomeadamente, a definição dos critérios de inclusão e exclusão muito restritos, sendo essa a razão pela qual apenas cinco publicações foram selecionadas. São necessários, por isso, mais estudos subordinando esta temática, particularmente com amostras mais diversificadas no que diz respeito a condição de saúde geral dos indivíduos e diferenciação entre o microbioma da cárie e da doença periodontal.

É necessária uma homogeneização entre os métodos a serem utilizados para traçar os perfis do microbioma oral de forma a permitir a comparação entre os estudos e evitar resultados contraditórios, assim podendo obter uma compreensão do papel desses microrganismos na etiologia da periodontite e cárie dentária, colaborando para estabelecer o risco das doenças e o desenvolvimento de melhores estratégias de tratamento.

5. Conclusão

Tanto na cárie dentária quanto na periodontite, a simbiose das comunidades polimicrobianas envolvidas na doença é amplamente regulada por fatores do hospedeiro, predominantemente açúcares da dieta e inflamação. Na periodontite, a inflamação e a disbiose desenvolvem de maneira reciprocamente reforçada, e sua interação se desenvolve para se tornar o motor da periodontite em indivíduos suscetíveis. Na cárie, as interações dieta-microbiota ajudam a formar um biofilme persistente associado ao dente que fornece proteção aos microrganismos residentes. O biofilme também é onde a acidogênese polimicrobiana cria um ambiente acidúrico que perturba a homeostase do tecido do esmalte, favorecendo a desmineralização, o que leva ao aparecimento e progressão da cárie (exacerbada pela disfunção salivar, exposição inadequada ao flúor e má higiene oral).

Num estado de homeostase comprometida, a expansão de bactérias patogênicas ou mudanças no microambiente marca um ponto de inflexão potencial para o desenvolvimento total do ponto em que a restauração da homeostase da microbiota do hospedeiro é improvável de ocorrer sem intervenção de tratamento.

Os avanços nas tecnologias, no aumento de bases de dados e bioinformática aprimoraram a identificação de redes microbianas ativas e os seus produtos (genes, proteínas e metabólitos). No entanto, para ir além das correlações e começar a abordar a causalidade, é necessário um maior refinamento dessas tecnologias.

A integração de dados combinados com a associação fenótipo-patogenicidade de microrganismos, juntamente com modelos polimicrobianos complementares *in vivo*, pode ser uma estratégia poderosa para identificar microrganismos relacionados a doenças adicionais, suas propriedades de virulência e interações sinérgicas que modulam componentes do microbioma e imunidade do hospedeiro dentro do quadro conceitual. Por sua vez, um conjunto mais completo de alvos terapêuticos pode ser revelado, proporcionando melhores oportunidades para desenvolver abordagens terapêuticas altamente precisas e eficazes.

Bibliografia

1. Silva N, Burleson JA, Abusleme L, et al. The subgingival microbiome in health and periodontitis and its relationship with community biomass and inflammation. 2013;1016-1025.
2. Griffen AL, Beall CJ, Campbell JH, et al. Distinct and complex bacterial profiles in human periodontitis and health revealed by 16S pyrosequencing. ISME J. 2011;6(6):1176-1185.
3. Aas JA, Paster BJ, Stokes LN, Olsen I, Dewhirst FE. Defining the Normal Bacterial Flora of the Oral Cavity. 2005;43(11):5721-5732.
4. Bowen WH, Burne RA, Wu H, Koo H. Oral Biofilms: Pathogens, Matrix, and Polymicrobial Interactions in Microenvironments. Trends Microbiol. 2018;26(3):229-242.
5. Mark JL, Rossetti BJ, Rieken CW, Dewhirst FE, Borisy GG. Biogeography of a human oral microbiome at the micron scale. 2016:791-800.
6. Chen GY. Control of Pathogens and Pathobionts by the Gut Microbiota. 2014;14(7):685-690.
7. Lamont RJ, Hajishengallis G. Polymicrobial synergy and dysbiosis in inflammatory disease. Trends Mol Med. 2015;21(3):172-183.
8. Dabdoub SM, Ganesan SM, Kumar PS. Comparative metagenomics reveals taxonomically idiosyncratic yet functionally congruent communities in periodontitis. Nat Publ Gr. 2016;(November):1-13.
9. Takahashi N., Nyvad B. The Role of Bacteria in the Caries Process: Ecological Perspectives. J Dent Res. 2011 Mar;90(3):294-303.
10. Hajishengallis E, Parsaei Y, Klein MI, Koo H, Paulista UE, Paulo S. Advances in the microbial etiology and pathogenesis of early childhood caries. 2018;32(1):24-34.
11. Hajishengallis G, Lamont RJ. Beyond the red complex and into more complexity: the polymicrobial synergy and dysbiosis (PSD) model of periodontal disease etiology. 2013;27(6):409-419.
12. Moore WEC, Moore LH, Ranney RR, Smibert RM, Burmeister JA, Schenkein HA. The microflora of periodontal sites showing active destructive progression. 1991.
13. Uchida-fukuhara Y, Ekuni D, Islam M, Kataoka K. Caries Increment and Salivary Microbiome during University Life : A Prospective Cohort Study.
14. Liu Y, Nascimento M, Burne RA. Progress toward understanding the contribution of

- alkali generation in dental biofilms to inhibition of dental caries. *Int J Oral Sci.* 2012;(June):135-140.
15. Baek K, Ji S, Choi Y. Complex Intratissue Microbiota Forms Biofilms in Periodontal Lesions. 2018.
 16. Tomás A, L C, I NC, J B, Mira BA. Relationship between periodontitis-associated subgingival microbiota and clinical inflammation by 16S pyrosequencing.
 17. Mukhit Abdul Gaffar Kazi M, Bharadwaj R. Role of herpesviruses in chronic periodontitis and their association with clinical parameters and in increasing severity of the disease. 2017.
 18. Khosropanah H, Karandish M, Ziaeyan M, Jamalidoust M. Quantification of Epstein-Barr Virus and Human Cytomegalovirus in Chronic Periodontal Patients. 2015;8(6):6-10.
 19. Loozen G, Ozcelik O, Boon N, et al. Inter-bacterial correlations in subgingival biofilms: a large-scale survey. *J Clin Periodontol.* 2014.
 20. Ly M, Abeles SR, Boehm TK, et al. Altered Oral Viral Ecology in Association with Periodontal Disease. 2014;5(3):1-13.
 21. Moon J, Lee J, Lee J. Molecular oral Subgingival microbiome in smokers and non-smokers in Korean chronic periodontitis patients. 2015;30:227-241.
 22. Herrero ER, Boon N, Pauwels M, et al. Necrotrophic growth of periodontopathogens is a novel virulence factor in oral biofilms. *Sci Rep.* 2017;(bus 2424):1-10.
 23. Baker JL, Morton JT, Dinis M, Alvarez R, Tran NC, Knight R. Deep metagenomics examines the oral microbiome during dental caries, revealing novel taxa and co-occurrences with host molecules. 2019:0-1.
 24. Lourenço TGB, Heller D, Silva-Boghossian CM, Cotton SL, Passtel BJ, Colombo APV. Microbial signature profiles of periodontally healthy and diseased patients. *J Clin Periodontol* 2014; 41: 1027-1036.
 25. Coretti L, Cuomo M, Florio E, et al. Subgingival dysbiosis in smoker and non - smoker patients with chronic periodontitis. 2017:2007-2014.
 26. Oliveira RRDS, Fermiano D, Feres M, et al. Levels of Candidate Periodontal Pathogens in Subgingival Biofilm. 2016.
 27. Colombo APV, Magalhães CB, Hartenbach FARR, Souto RM, Silva-Boghossian CM. Microbial Pathogenesis Periodontal-disease-associated bio fi lm: A reservoir for pathogens of medical importance. 2014;94:27-34.